Lane Medical Library

Aus dem Pharmakologischen Institut von E. Merck in Darmstadt
(Vorstand Dr. Hans Kreitmair)

1933

Eine neue Klasse Cholinester

(Carbaminoylcholin oder Lentin)

Wirkung auf Magen- und Uterusmuskulatur, auf den Blutzuckerspiegel und die Frage der Gewöhnung oder Kumulation

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

veterinär-medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität zu Giessen

vorgelegt von

Werner Velten

Tierarzt

aus Löhnberg

Giessen 1933

Gedruckt mit Genehmigung
der veterinär-medizinischen Fakultät zu Giessen

Referent: Prof. Dr. Hildebrandt

Aus den Pharmakologischen Laboratorien von E. Merck, Darmstadt.
(Vorstand: Dr. H. Kreitmair.)

Eine neue Klasse Cholinester.

(Carbaminoylcholin oder Lentin.)

III. Mitteilung[1]: Wirkung auf Magen- und Uterusmuskulatur, auf den Blutzuckerspiegel und die Frage der Gewöhnung oder Kumulation.

Von

Werner Velten[2].

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. X. 1932.)

Die Versuche wurden nach einigen besonderen Richtungen fortgesetzt.

I. Wirkung auf die Magenmuskulatur.

Während Nöll[3] die Wirkung des Lentin auf die Magendrüsen beschreibt, wobei er eine außerordentliche Produktion verdauungsfähigen Magensaftes nach Lentininjektion am Pawlow-Fistelhund beobachtete, befassen sich meine Untersuchungen mit der Wirkung des Lentin auf die Magenmuskulatur. Die Versuche gliedern sich in zwei Teile, einmal in das Studium des Verhaltens des isolierten Magens oder des Magenmuskelstreifens, zum andermal in das des Magens im Tierkörper.

Ein Wasserfrosch wurde getötet, der freigelegte Magen an Cardia und Pylorus abgebunden und in einem mit Frosch-Ringerlösung gefüllten Gläschen in der üblichen Versuchsanordnung (nach Magnus) suspendiert. Der Magen schrieb zunächst einige Spontanbewegungen. Nach Zusatz von Lentin in der Stärke, daß in der Frosch-Ringerlösung die Konzentration 1:50 Millionen vorhanden war, sah man eine deutliche Tonussteigerung und Zunahme der Frequenz der Einzelkontraktionen.

[1] I. Mitteilung, H. Kreitmair: Arch. f. exper. Path. **164**, 346 (1932).

[2] Auszug aus Diss. Gießen 1932.

[3] II. Mitteilung, H. Nöll: Arch. f. exper. Path. **167**, 158 (1932).

Diese Wirkung dauert an, solange sich der Magen in der Lentinkonzentration befindet, sie ist aber durch Auswaschen mit Ringerlösung sofort aufzuheben. Durch Steigerung der Lentinkonzentration bis 1:1 Million erzielt man immer annähernd die gleiche Reaktion. An dem gleichen Magen wurde später Arecolin hydrobromicum zum Vergleich geprüft. Es fand sich, daß auch Arecolin den Froschmagen in gleicher Weise erregt, nur sind stärkere Konzentrationen nötig. Es entsprechen sich etwa die Lentinkonzentration 1:5 Millionen und die von Arecolin 1:1 Million. Die Wirkung ist dieselbe, ob man den Magen aufschlitzt (um die Giftlösung auch von der Magenschleimhaut aus einwirken zu lassen), oder ob man ihn vollständig geschlossen läßt.

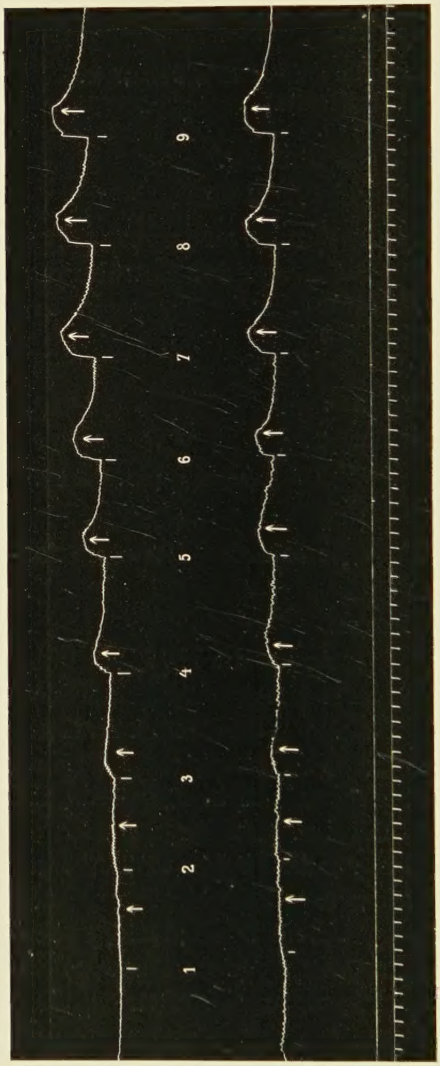


Abb. 1. Zwei isolierte Rattenmagen, suspendiert nach Magnus. Obere Kurve: Lentin, untere: Arecolin. Wirkung steigender Konzentrationen: $1 = 1:1$ Milliarde, $2 = 1:500$ Millionen, $3 = 1:250$ Millionen (Grenzkonzentration), $4 = 1:100$ Millionen, $5 = 1:50$ Millionen, $6 = 1:25$ Millionen, $7 = 1:10$ Millionen (Maximum), $8 = 1:5$ Millionen, $9 = 1:2{,}5$ Millionen. Einwirkungsdauer jeweils etwa 1 Minute. A bedeutet Auswaschen. Unten: Zeit in Minuten.

Weitere Versuche bedienten sich des Rattenmagens. Die Versuchsanordnung war die gleiche, nur wurde das Gläschen mit dem Organ jetzt in ein geheiztes Wasserbad gebracht. In der Regel ließ man zwei Mägen übereinander gleichzeitig schreiben, um einen direkten Vergleich der Wirkung von Lentin mit Arecolin zu haben. Der Tonus des vorher vollständig ruhigen Magens wird erstmalig durch die Grenzkonzentration 1:250 Millionen gesteigert. Die Intensität nimmt zu mit der Stärke der Konzentration und er-

reicht bei 1:10 Millionen ihr Maximum, das durch noch stärkere Konzentrationen nicht mehr zu überbieten ist. Die Wirkung ist jedesmal leicht reversibel. Arecolin hat eine ähnliche Wirkung (Abb. 1).

Aus dem Magen einer Katze wurden etwa 3 cm lange und 1 cm breite Streifen geschnitten, und zwar aus der großen Curvatur in der Längsrichtung der Schleimhautfalten. Die Versuchsanordnung war wie vorhin. Nach Zusatz entsprechender Mengen Lentin wie Arecolin zeigten die vorher bewegungslosen Streifen Tonussteigerung und Auftreten von einzelnen Kontraktionen. Die kleinste wirksame Lentinkonzentration war 1:250 Millionen, die entsprechende Arecolinkonzentration 1:50 Millionen. Die Konzentrationen, die maximal wirken, sind von Lentin 1:25 Millionen, Arecolin 1:5 Millionen. Auch hier kann man durch Steigerung der Konzentration keine stärkere Wirkung mehr erzielen. Sie ist in beiden Fällen leicht reversibel.

In ganz ähnlicher Weise wurden aus dem Magen eines Kaninchens Streifen geschnitten und suspendiert. Die wirksame Grenzkonzentration, die an dem vorher ruhenden Muskelpräparat Tonussteigerung auslöst, ist von Lentin 1:100 Millionen, die nicht mehr zu steigernde Maximalwirkung wird durch die Konzentration 1:5 Millionen ausgelöst. Die entsprechenden Grenzkonzentrationen für Arecolin sind 1:10 Millionen und 1:1 Million. Auch hier ist die Wirkung leicht reversibel, größere Spontankontraktionen treten nicht auf.

Am ganzen isolierten Magen des Frosches und der Ratte, wie am Magenstreifen der Katze und des Kaninchens, kann demnach durch entsprechende Konzentrationen Lentin Tonussteigerung hervorgerufen werden. Die Qualität dieser Wirkung ist identisch mit der des Arecolins, doch wirkt Lentin schon in fünffach kleineren Mengen.

Nach Berichten aus der tierärztlichen Praxis (Oppermann[1], Haertle[2]) beseitigt Lentin die Magenüberladung der Hunde, die Pansenparese der Rinder usw. Es war daher angebracht, diese empirischen Beobachtungen auf eine tierexperimentelle Grundlage zu stellen. Dabei ist allerdings nötig, unter möglichst physiologischen Bedingungen zu arbeiten. Ich wählte daher die Ballonsondenmethode und nahm als Versuchsobjekt den Hund. Methodisch bewährte sich eine ähnliche Anordnung, wie sie Weitz u. Vollers[3] beim Menschen anwandten. Man braucht dazu zwei Magensonden, an deren unterem Ende je eine Kondomblase befestigt ist. Der eine Ballon wird mit 200 ccm Wasser

[1] Oppermann, Th.: Dtsch. tierärztl. Wschr. **1932**, Nr. 6 u. 24.

[2] Haertle, E.: Tierärztl. Rdsch. **1932**, Nr. 15.

[3] Weitz u. Vollers: Z. exper. Med. **102** (1925).

gefüllt, der andere mit 30 ccm Luft aufgeblasen und mit einer Registriervorrichtung (einem P. Trendelenburgschen Wassermanometer) verbunden. Registriert werden außer den periodischen Atemschwankungen die Tonushöhe und die Kontraktionen der Magenmuskulatur. Wesentlich verbessern konnte ich das Versuchsergebnis, als ich anstatt durch den Ösophagus die Sonden durch die Fistelöffnung eines Pawlow-Hundes einführte. Die Hunde wurden mit Chloralose narkotisiert und aufgespannt.

Ein derartiger Versuch wird durch die Tabelle 1 dargestellt:

Tabelle 1.

Zeit	Präparat	Dosis in mg/kg	Wirkung
$11^h 33'$	Lentin	0,0025	Nach 2 Minuten deutlicher, etwa 20 Minuten anhaltender Anstieg des Tonus.
$11^h 40'$			Leichte Salivation.
$11^h 45'$			Magen- und Darmgeräusche.
$12^h 00'$			Magensaft fließt aus der Fistel.
$12^h 20'$			Wirkung vollständig abgeklungen.
$12^h 25'$	Arecolin	0,025	Keine Wirkung.
$12^h 40'$	„	0,05	Leichter Anstieg der Kurve, etwa 4 Minuten anhaltend.
$12^h 55'$	„	0,1	Ähnliche, etwas stärkere Wirkung. Dauer 6—7 Minuten.
$1^h 10'$	„	0,25	Tonussteigerung, Vermehrung und Vergrößerung der Kontraktionen, Dauer etwa 10 Minuten. Aus der Fistelöffnung fließt Magensaft, Salivation.
$1^h 20'$			Wirkung vollständig abgeklungen.

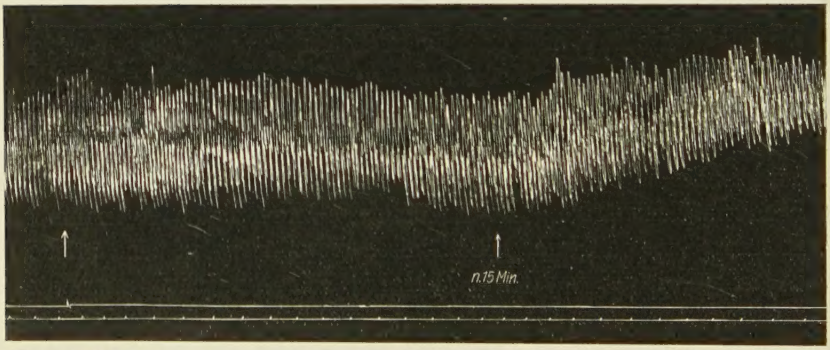


Abb. 2a. Ballonsondenmethode am Magen des Pawlow-Fistelhundes. Registrierung des Magentonus mit Wassermanometer. Die großen Exkursionen sind die Atembewegungen. Subkutaninjektion von 0,01 mg Arecolin pro Kilogramm Tier (18 kg) verändert nicht den Tonus. 15 Minuten später Lentin in 10fach kleinerer Dosis (0,001 mg); nach 5 Minuten Tonusanstieg und infolge Verkleinerung des zusammengedrückten Ballons Verminderung der Amplitude bei vermehrten Kontraktionen. Unten: Markierung und Zeit in Minuten.

Daraus ist zu schließen, daß Lentin etwa 100fach stärker erregend auf die Magenmuskulatur wirkt als Arecolin. Die Lentinwirkung tritt rascher ein, ihre Dauer ist etwa doppelt so lang.

Dieses Ergebnis wurde durch einige weitere Versuche bestätigt. In einem Fall an einem Nicht-Fistelhund entsprachen sich die Konzentrationen Lentin 0,0025 und Arecolin 0,2 mg/kg. Bei einem anderen Pawlow-Fistelhund (Abb. 2a u. b) war Arecolin in der Dosis von 0,01 mg/kg unwirksam, während Lentin schon in der Menge von 0,005 mg/kg maximal den Tonus und die Größe der Einzelkontraktionen steigerte (Abb. 2b).

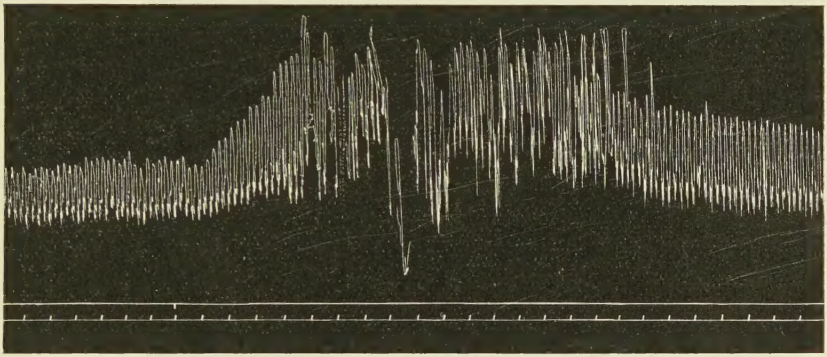


Abb. 2b. Derselbe Hund wie Abb. 2a. Wirkung von Lentin 0,005 mg/kg subkutan auf den Magentonus.

Damit synchron geht eine starke Anregung der Magensaftsekretion (vgl. Kreitmair u. Nöll, a. a. O.), so daß Flüssigkeit aus der nach oben gerichteten Fistelöffnung läuft. Die praktischen Lentinerfolge bei den erwähnten Indikationen sind also die Summe zweier Faktoren, der starken Durchsaftung der Ingesta mit aktivem Magensekret und ihrer raschen Beförderung aus dem Magen infolge Anregung der Peristaltik.

II. Wirkung auf die Muskulatur der Gebärmutter.

Kreitmair (a. a. O.) berichtet über Lentinversuche an der isolierten Gebärmutter des Kaninchens. Er fand noch in Lentinkonzentrationen 1:50 Millionen Tyrode eine deutliche Kontraktion, die maximal wirksame Lösung war 1:25 Millionen. Ich bemühte mich um die Feststellung, ob Lentin bei anderen Tierarten in ähnlicher Weise wirkt und ob es möglich ist, die Art dieser Wirkung näher zu analysieren und sie nach einer bekannten Klasse von Uteruserregungsmitteln — Hypophysis- oder Secalewirkung — zu charakterisieren. Die Versuchsanordnung war die übliche: Es wurden aus der Gebärmutter frisch getöteter Tiere etwa 2 cm lange Stücke herausgeschnitten und suspendiert. Die Anordnung erlaubte es,

gleichzeitig die Beeinflussung dreier verschiedener Stückchen übereinander zu registrieren.

Für die isolierte virginelle Gebärmutter der Katze ist die Grenzkonzentration Lentin 1:10 Millionen Tyrode (Abb. 3a). Nach dem

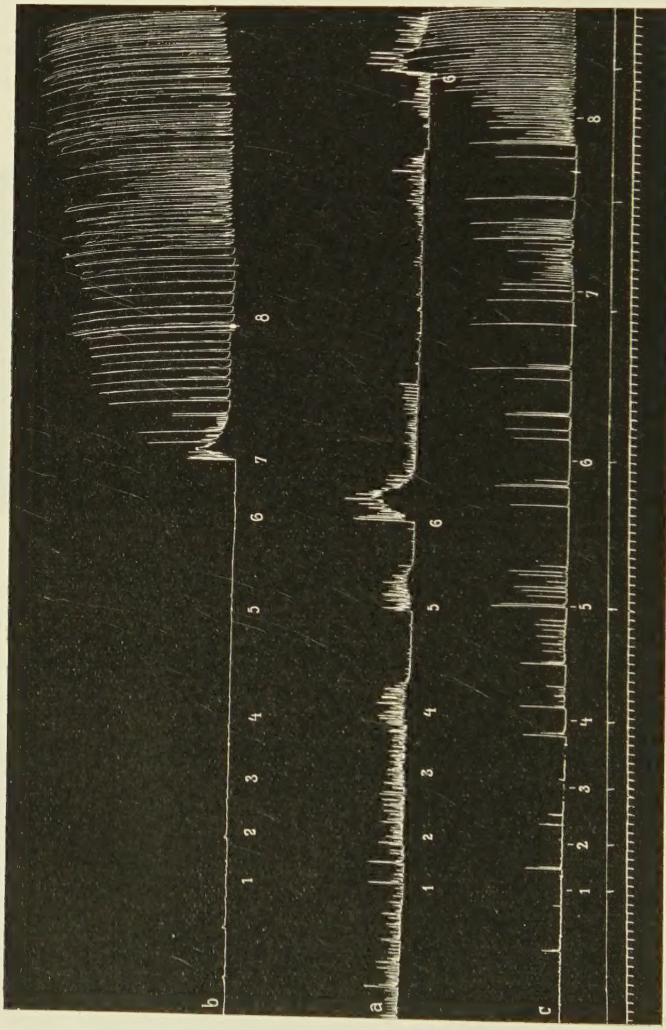


Abb. 3. Isolierter Uterus einer jungfräulichen Katze. Gleichzeitige Registrierung von drei Stückchen der gleichen Gebärmutter übereinander zum Vergleich der Wirkungsart. Oben: (b) Kataphysin, *1–6* Zugabe steigender Mengen Kataphysin bis 0,5 ccm = 1,5 Voegtlin-Einheiten. 7 Lentin 1:5 Millionen, 8 Kataphysin 3 Voegtlin-Einheiten. Mitte (a) Lentin *1* = 1:100 Millionen, *2* = 1:50 Millionen, *3* = 1:25 Millionen, *4* = 1:10 Millionen, *5* = 1:5 Millionen, *6* = 1:2,5 Millionen. Unten (c) Ergotin *1–6* steigende Konzentrationen von 1:10 Millionen bis 1:400000, *7* = 1:200000, *8* = 1:100000 (auf Ergotoxingehalt bezogen). Markierung und Zeit in Minuten.

Auswaschen tritt völliges Sistieren der Bewegungen ein, die aber sofort durch Lentin in der Konzentration 1:5 Millionen wieder angeregt werden. Die doppelt so starke Lentinlösung, 1:2,5 Millionen Tyrode, bewirkt neben Anregung der Einzelkontraktionen starke, gut reversible Tonus-

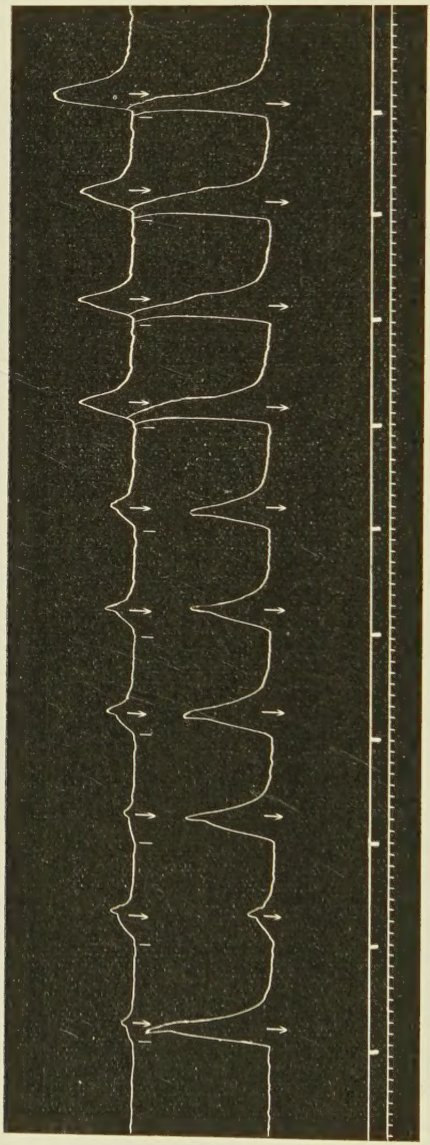
steigerung. Ein fast ruhendes Uterusstück des gleichen Tieres (Abb. 3b), bei dem das Hypophysenhinterlappenpräparat Kataphysin in der Menge bis 0,5 ccm/100 ccm Tyrode (entsprechend 1,5 Voegtlin-Einheiten) ganz unwirksam war, wird durch Lentin in der Konzentration 1:5 Millionen erregt und auch nach dem Auswaschen noch rhythmisch weiter kontrahiert. Diese Kontraktionen nehmen besonders nach Zusatz von nochmals 1 ccm Kataphysin (3 Voegtlin-Einheiten — die benutzten Hypophysenhinterlappenpräparate waren kurz vorher auf ihren Hormongehalt geprüft worden —) an Frequenz und Intensität zu. Die unterste Kurve (Abb. 3c) läßt die analoge Wirkung von Ergotin erkennen. Es wurde mir hierfür ein kurz vorher auf seinen Gehalt an spezifisch wirksamen Alkaloiden biologisch geprüftes Präparat[1] zur Verfügung gestellt, das einen Alkoloidgehalt von 0,05% besaß. Die angegebenen Konzentrationen beziehen sich auf das im Ergotin enthaltene Ergotoxin bzw. Ergotamin. Die eben wirksame Grenzkonzentration beträgt an diesem Uterus 1:500000 Ergotoxin/Tyrode, die maximal wirksame 1:100000. Es kommt an diesem Uterus nach Ergotin weniger zu einer Tonussteigerung als vielmehr zur Anregung einer großen Folge rhythmisch verlaufender Einzelkontraktionen. In einem zweiten Versuch wurde für Lentin und den Hypophysenextrakt Exophysin diese verschiedene Art der Uteruserregung bestätigt, während Ergotin, einer Alkaloidkonzentration von 1:500000 entsprechend, Tonussteigerung, in höheren Konzentrationen Erschlaffung verursachte. Es ist bekannt, daß der Katzenuterus sich Secalepräparaten gegenüber nicht gleichmäßig verhält.

Die zu den weiteren Versuchen benützten Uteri vom Schwein wurden 24—48 Stunden vor Verwendung im Kühlraum aufbewahrt. Sie führen dann keine oder doch nur geringe Spontanbewegung aus, wodurch die Reaktion auf das zu prüfende Präparat sicherer und eindeutiger wird. Als Vergleichspräparat wurde hier wieder Arecolin gewählt.

Die Versuche führte ich in der Weise aus, daß bei jedem Uterusstück die Gaben von Lentin mit denen des Arecolins abwechselten. Lentin erwies sich auch hier wieder als stärker wirksam (Abb. 4). Die Arecolinwirkung entspricht jeweils der der vorhergehenden Lentindosis, d. h. vom Arecolin sind doppelt so starke Konzentrationen nötig, um die gleiche Wirkung wie mit Lentin zu erhalten. Eine Lentinkonzentration von 1:50 Millionen ist an diesem Schweineuterus als die maximal wirksame Dosis anzusprechen, der eine Arecolinkonzentration von 1:25 Millionen entspricht.

[1] Vgl. Dillmann, H.: Diss. Gießen 1931 und Schübel, K.: Münch. med. Wschr. **1931**, Nr. 34.

Die weiteren Versuche an der Gebärmutter in situ beim lebenden narkotisierten Tier wurden nach der Methode von Schübel u. Teschen-



Oben: A 1:100 Mill. L 1:100 M. A 1:100 M. L 1:100 M. A 1:50 M. L 1:100 M. A 1:25 M. L 1:50 M. A 1:25 M. L 1:25 M.
Unten: L 1:100 Mill. A 1:100 M. L 1:100 M. A 1:50 M. L 1:100 M. A 1:50 M. L 1:25 M. A 1:25 M. L 1:50 M. A 1:25 M.
A = Arecolin, L = Lentin.

Abb. 4. Isolierter Uterus eines Schweines. Gleichzeitige Registrierung von zwei Stückchen übereinander. Vergleich zwischen Lentin und Arecolin, die abwechselnd in verschiedenen Konzentrationen oben und unten gegeben werden. 1:50 Millionen Lentin entspricht 1:25 Millionen Arecolin hydrobromicum. Unten: Markierung und Zeit in Minuten.

dorf[1] ausgeführt. Diese Methode ist schonender als eine Bauchfenstermethode, z. B. die von P. Trendelenburg, weil dabei gar nichts

[1] Schübel, K. u. Teschendorf, W.: Arch. f. exper. Path. **128** (1928).

geschnitten wird und die Gebärmutter bei uneröffneter Bauchhöhle im Zusammenhang mit den Gefäßen, Nerven und Lymphbahnen bleibt. Man verwendet Katzen, und zwar aus technischen Gründen solche, die 1—5 Tage vorher Junge geworfen haben. In die Gebärmutter des zwanglos auf dem Rücken liegenden Tieres wird eine mit einer Pipette in Verbindung stehende Sonde eingeführt. Die Pipette ist mit warmer Ringerlösung gefüllt und steht oben durch einen kurzen Schlauch mit einer Mareyschen Kapsel in Verbindung. Die Präparate wurden jeweils in eine oberflächliche Hautvene des Hinterbeines injiziert.

Abb. 5. Puerperaler Katzenuterus in situ nach Schübel-Teschendorf. Injektion in Hautvene des Hinterbeines. Vergleich zwischen Lentin und Hypophysenextrakt. *1* = 0,00001, *2* = 0,0001, *3* = 0,0005, *4* = 0,01 mg Lentin pro Kilogramm, *5* = Exophysin 3 Voegtlin-Einheiten pro Tier. Unten: Markierung und Zeit in Minuten.

Von mehreren Versuchen, die ich mit Hilfe dieser Anordnung durchführte, seien hier nur einige angeführt. Bei einer Katze, die 4—5 Tage post partum in Versuch genommen wurde (Abb. 5), zeigte sich schon nach einer Lentindosis von 0,0001 mg/kg eine deutlich kontrahierende Wirkung. Die zehnfach höhere Dosis verursacht bereits dreimalige periodische Kontraktionen im Verlauf der auf die Injektion folgenden 10 Minuten. 1 ccm Exophysin pro Tier (entsprechend 3 Voegtlin-Einheiten) bewirkt des weiteren rhythmische Kontraktionen (Wehen). Hinsichtlich der Art und des Ablaufs der Zusammenziehung der Gebärmutter ist zu sagen, daß demgegenüber durch Lentin eine mehr tetanische Kontraktion der Gebärmutter hervorgerufen wird, so daß dieselbe eher Secalepräparaten gleichzusetzen ist. So kontrahiert sich bei einer Katze 4 Tage post partum der Uterus sofort nach der Injektion von 0,01 mg/kg Lentin sehr stark. Etwa 6—10 Minuten lang bleibt die Gebärmutter in erhöhtem Tonuszustand, aber nicht die ganze Zeit über maximal kontrahiert, son-

dern nach Erreichung des Maximums tritt eine allmähliche Erschlaffung ein, wenigstens bis zu einem gewissen Grad. Dann tritt noch einmal eine sich rasch wieder lösende Kontraktion auf, worauf der Uterus langsam erschlafft und der Ausgangstonus, der vor der Injektion bestand, erreicht wird (Abb. 6).

Nach all diesen Versuchsergebnissen besteht kein Zweifel, daß dem Lentin eine stark erregende Wirkung nicht nur auf den Uterus des Kanin-

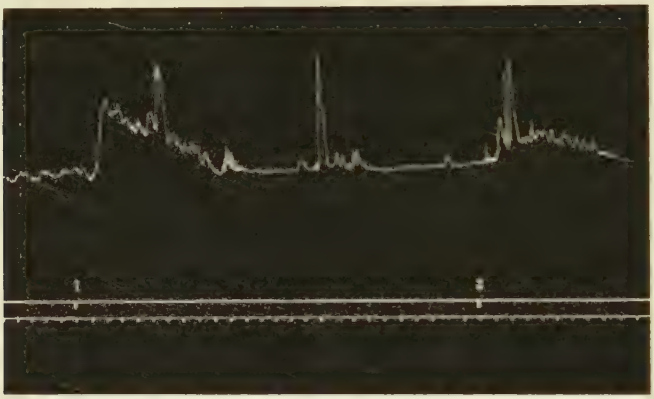


Abb. 6. Versuchsanordnung wie Abb. 5. Vergleich zwischen Lentin und Ergotin. *1* = 0,01 mg Lentin. 2 = 0,1 ccm Ergotin (entsprechend 0,05 mg Ergotoxin) pro Kilogramm Katze. Unten: Markierung und Zeit in Minuten.

chens, sondern auch auf den der Katze und des Schweines zukommt. An der isolierten Gebärmutter dieser beiden Tierarten sind die wirksamen Grenzkonzentrationen des Lentins 1:25 Millionen, die maximale Wirkung wird durch zehnfach stärkere Dosen ausgelöst. Bei den Versuchen in situ zeigte sich eine sehr starke Wirkung nach den intravenösen Dosen von 0,01 und 0,05 mg/kg, die ihrer Art nach der des Ergotin an die Seite zu stellen ist. Kleinere Lentinmengen als die genannten erwiesen sich weniger wirksam.

III. Die Wirkung auf den Blutzuckerspiegel.

Über die Beeinflussung des Blutzuckers teilt Kreitmair (a. a. O.) kurz folgendes mit: „Der Blutzuckerspiegel des nüchternen Kaninchens wird nach intravenöser Injektion von 0,1 mg/kg maximal um 100% erhöht. Die Blutzuckerwerte waren in einem Fall:

Vor der Injektion 0,09 g%, nach 1 Stunde 0,2 g%, nach 3 Stunden 0,1 g%."

Nach nicht veröffentlichten Versuchen von Kreitmair wurden von ihm noch folgende Dosen an je zwei Tieren geprüft und folgende Werte gefunden:

Dosis in mg/kg	Vor der Injektion g/%	Nach 1 Stunde g/%	Nach 3 Stunden g/%
0,01	0,12	0,13	0,13
0,01	0,12	0,16	0,14
0,025	0,1	0,15	0,13
0,025	0,13	0,13	0,15
0,05	0,1	0,18	0,16
0,05	0,13	0,2	0,16

Er schloß aus diesen Versuchen, daß die wirksame Grenzdosis für das Kaninchen bei 0,05 mg/kg liegt, während mit den Dosen 0,025 und 0,01 mg/kg keine sichere Wirkung zu erzielen ist.

Es ist bekannt, daß für viele Gifte das Arndt-Schultzsche Gesetz Gültigkeit hat, d. h., daß kleine Dosen anders, meist sogar umgekehrt als große wirken. Es lag daher nahe, die Frage zu prüfen, ob man mit Dosen, die unter den von Kreitmair geprüften liegen, eine Senkung des Blutzuckers erzielen kann. Die von mir angewandte Dosierung war: 0,0025, 0,005 und 0,0075 mg/kg nüchternes Kaninchen intravenös. Der Blutzucker wurde ebenfalls vorher, 1 und 3 Stunden nach der Injektion mit Hilfe der Mikromethode von Ivar Bang bestimmt. Es wurden jedesmal zwei Bestimmungen gemacht und aus den gefundenen Werten der Mittelwert gezogen:

Dosis in mg/kg	Vor der Injektion g/%	Nach 1 Stunde g/%	Nach 3 Stunden g/%
0,0025	0,109	0,107	0,101
0,005	0,093	0,102	0,101
0,0075	0,09	0,093	0,109

Es wurde also durch die angewandten kleinen Dosen in keinem Falle eine Beeinflussung des Blutzuckerspiegels gesehen, weder in steigender noch in senkender Hinsicht. Lentin hat demnach unterhalb der von Kreitmair festgestellten hyperglykämischen Grenzdosis in dem von mir untersuchten Dosenbereich keine hypoglykämische Wirkung.

IV. Die Frage der Gewöhnung oder Kumulation.

Bei neuartigen Verbindungen, besonders wenn sie medizinische Bedeutung haben, wird bald die Frage gestellt, ob und wie wiederholte

Gaben oder chronische Verabreichung vertragen wird. Der tierische Organismus hat die Fähigkeit, sich an viele Medikamente, die längere Zeit hindurch in kleinen Mengen verabfolgt werden, allmählich zu gewöhnen. Andererseits kennen wir Arzneimittel, die bei wiederholter Verabreichung verhältnismäßig immer giftiger werden, es findet eine Kumulation statt. In dem ersteren Fall der Gewöhnung wird man also immer größere Mengen bei wiederholter Verabreichung benötigen, um dieselbe Wirkung wie das erste Mal zu erzielen, im Falle der Kumulation muß man die Einzeldosis reduzieren, um das Tier nicht zu vergiften.

Die Frage, wie sich das Lentin in dieser Hinsicht verhält, suchte ich auf folgende Weise zu klären: Ich wählte als Versuchstiere Katzen und teilte meine Versuche in zwei Hauptteile ein. Ich verabreichte im ersten Falle eine leicht toxische Dosis Lentin täglich solange, bis das Tier einging, oder wenn es dies erlebte, auf die Dauer von fast einem Jahr; im zweiten Fall injizierte ich in der Weise, daß ich die zweite Injektion der gleichen subtoxischen Lentinmenge unmittelbar nach dem Abklingen der Reaktion auf die erste Einspritzung machte.

Nachdem in jedem Falle für die betreffende Katze die Lentindosis ermittelt war, die eine deutliche, d. h. leicht toxische, aber keine stärker giftigen Erscheinungen auslöst (etwa 0,02 mg kg Tier subkutan), wurde mit dem Versuch begonnen. Als Kriterium benützte ich die Symptome Salivation, Defäkation und Miosis.

Das Ergebnis ist in folgenden gekürzten Tabellen dargestellt:

Tabelle 2 (Katze Nr. 1747).

Datum 1931	Tägliche Dosis in mg/kg	Gewicht in kg	Reaktion
28. XI.	0,01	3,0	Geringe Salivation.
30. XI.	0,025	3,0	
1. XII.	0,02	3,0	Nach 5 Minuten starke Salivation, Miosis, Defäkation. Dauer $1^1/_2$ Stunde.
10. XII.		3,15	
16. XII.		2,87	Nach 4 Minuten Salivation, Miosis, Defäkation.
24. XII.		2,40	Nach 6 Minuten Salivation, Miosis, Defäkation. Dauer $1^1/_2$ Stunde.
25. XII.		2,12	Desgl. Erbrechen. Nach 1 Stunde tot.

Am 21. Versuchstag war das Tier sehr apathisch. Es reagierte auf die Lentininjektion etwas stärker als gewöhnlich. Nach einigen Minuten erfolgten Erbrechen und Krampfanfälle, die von einem Lähmungszustand abgelöst wurden. Nach Verlauf etwa 1 Stunde verendete das Tier. Die Sektion ergab keinerlei bemerkenswerte pathologische Veränderungen der inneren Organe.

Ein zweites Tier nahm im ersten Vierteljahr der Behandlung allmählich an Gewicht ab (von 3 kg am 1. XII. 1931 auf 1,45 kg am 8. II. 1932), von da an wieder zu und wog trotz fortgesetzter täglicher Lentininjektion (0,02 mg/kg) bei bestem Wohlbefinden am 6. X. 1932 3,38 kg. Zur Zeit der stärksten Gewichtsabnahme hatte das Tier öfter zu seinen sonstigen Erscheinungen noch Erbrechen, vermutlich, weil trotz Umrechnung der Lentindosis auf das jeweilige Körpergewicht dieselbe auf das geschwächte Tier doch verhältnismäßig stärker wirkt. Von Beginn des zweiten Vierteljahres an verlängert sich die Zeit bis zum Eintritt der Wirkung allmählich, während gleichzeitig die Dauer der Wirkung abnimmt. Die bisher beobachtete längste Zeit bis zum Wirkungseintritt beträgt 12 Minuten (gegenüber 5 Minuten zu Anfang des Versuches) und wird nach etwa $^1/_2$jähriger Behandlung erreicht. 2 Monate später nimmt dann diese Spanne wieder auf etwa 6—8 Minuten ab. Die kürzeste Wirkungsdauer mit 25 Minuten (gegenüber 90 Minuten zu Beginn des Versuches) setzt ebenfalls nach etwas über $^1/_2$ Jahr Behandlung ein und hat sich seither nicht mehr weiter verkürzt. Die Miosis und die Defäkation bleiben zur Zeit der Erreichung des höchsten Körpergewichtes aus.

Tabelle 3 (Katze Nr. 1750).

Datum	Tägliche Dosis in mg/kg	Gewicht in kg	Reaktion
1. XII. 1931	0,02	3,0	Nach 5 Minuten Salivation. Miosis. Defäkation. Dauer $1^1/_2$ Stunde.
9. XII. 1931		2,67	
18. XII. 1931		2,40	
21. I. 1932		1,65	Nach 5 Minuten Salivation, Miosis, Defäkation, Erbrechen, nach $1^1/_2$ Stunden ohne Befund.
8. II. 1932		1,45	Nach 6 Minuten Salivation, Miosis, Defäkation, nach $1^1/_2$ Stunde ohne Befund.
17. II. 1932		1,75	Nach 5 Minuten Salivation, Miosis, Defäkation, Erbrechen, nach $1^1/_2$ Stunden ohne Befund.
7. III. 1932		2,1	Nach 7 Minuten Salivation, Miosis, Defäkation, nach 50 Minuten ohne Befund.
31. III. 1932		2,11	Nach 8 Minuten Salivation, Miosis, Defäkation, nach 35 Minuten ohne Befund.
27. IV. 1932		3,0	Nach 10 Minuten Salivation, Miosis, Defäkation, nach 30 Minuten ohne Befund.
26. V. 1932		3,3	Nach 12 Minuten Salivation, Miosis, Defäkation, nach 30 Minuten ohne Befund.
22. VI. 1932		3,4	
22. VII. 1932		3,45	Nach 12 Minuten Salivation, nach 25 Minuten ohne Befund.
22. VIII. 1932		3,7	Nach 6 Minuten Salivation, nach 25 Minuten ohne Befund.
22. IX. 1932		3,4	Nach 8 Minuten Salivation, nach 12 Minuten Erbrechen, nach 18 Minuten Defäkation, nach 20 Minuten ohne Befund.

Ich glaube mich auf Grund dieses nunmehr 11 Monate dauernden Versuches zu der Schlußfolgerung berechtigt, daß Lentin selbst in einer täglichen Einzeldosis, die als leicht toxisch zu bezeichnen ist, nur geringe Zeichen von Gewöhnung hervorruft, auf keinen Fall aber Kumulation.

Im zweiten Versuchsteil wurde wochenlang den gleichen Tieren unmittelbar nach Abklingen der Lentinwirkung eine zweite gleich hohe subtoxische Lentindosis injiziert.

Eine Katze erhielt auf diese Weise 9 Tage lang je zweimal 0,02 mg/kg subkutan. Sie reagierte jedesmal in gleicher Weise nach 3—5 Minuten mit starker Salivation, geringer Miosis und Defäkation. Das Gewicht dieses Tieres nahm allmählich von 2,9 auf 2,5 kg ab. Am 10. Tag verweigerte es das Futter und war sehr apathisch. Es wurde daher von einer Injektion abgesehen. Am nächsten Tag war es verendet. Die Sektion ergab keine bemerkenswerten, makroskopisch sichtbaren Veränderungen der lebenswichtigen Organe.

Ein weiteres Tier erhielt an 18 aufeinanderfolgenden Tagen ebenfalls je zweimal 0,02 mg/kg Lentin subkutan. Auch diese Katze reagierte nach jeder Injektion gleichmäßig nach Verlauf von 4—6 Minuten mit Salivation, Miosis, Stuhlgang und zuweilen Erbrechen. Die Dauer der Reaktion betrug jedesmal $1^1/_2$—2 Stunden. Nach abgeklungener Reaktion zeigte die Katze immer wieder vollkommen normales Verhalten. Sie nahm allmählich an Gewicht von 3,5 auf 2,8 kg ab. Irgendein Unterschied, auch minimalster Art, in der Reaktion auf die erste und die darauffolgende zweite Injektion wurde nicht beobachtet. Am 18. Tag nach der ersten Injektion machte das Tier einen kranken Eindruck, so daß von einer zweiten Injektion an diesem Tag abgesehen wurde. Es wurde von Krämpfen befallen und verendete nach 3 Stunden. Die Sektion ergab den gleichen Befund wie bei den übrigen Tieren, d. h. keinerlei makroskopisch sichtbaren Veränderungen an den inneren Organen.

Zusammenfassung.

1. Carbaminoylcholinchlorid (Lentin) steigert den Tonus und erregt die Einzelkontraktionen der Magenmuskulatur. Am isolierten Magen des Frosches und der Ratte sowie am Magenmuskelstreifen der Katze und des Kaninchens wirkt dabei Lentin um das fünffache stärker als Arecolin. Auch unter physiologischen Bedingungen, d. h. am Magen des lebenden Hundes in situ, mit oder ohne Pawlow-Fistel, wurde die stark anregende Wirkung des Lentin auf die Magenbewegungen mit Hilfe der Ballonsondenmethode nachgewiesen. Gleichzeitig mit der Erregung tritt eine gesteigerte Absonderung von Magensaft auf. Bei dieser Versuchsanordnung ist Lentin ebenfalls dem Arecolin weit überlegen, hinsichtlich Wirkungsintensität um das 100fache, hinsichtlich Wirkungsdauer um das doppelte.

2. In Übereinstimmung mit früheren Versuchen Kreitmairs am Kaninchenuterus konnte auch an der isolierten Gebärmutter der Katze

und des Schweines eine kontrahierende Wirkung des Lentins festgestellt werden. Auch der puerperale Katzenuterus in situ wird durch Lentin zu wehenartigen Zusammenziehungen angeregt. Diese Wirkung ist in ihrem Ablauf ähnlich der nach Sekalepräparaten, tritt aber schon nach sehr kleinen Mengen ein.

3. Der Blutzuckerspiegel des Kaninchens wird durch ganz kleine intravenöse Lentindosen nicht verändert, im Gegensatz zu größeren Dosen, bei denen Kreitmair eine bis 100%ige Steigerung beobachten konnte.

4. Bei chronischer Lentinverabreichung an Katzen wird weder eine Steigerung noch eine Herabsetzung der Einzeldosis nötig, da die jedesmalige Wirkung annähernd die gleiche bleibt. Es tritt also weder eine Gewöhnung noch eine Kumulation ein. Abermalige Injektion nach gerade abgeklungener Lentinwirkung ruft dieselben Symptome wie die erste Dosis hervor. Manche Tiere magern nach wochenlang fortgestzter Lentinapplikation subtoxischer Dosen stark ab und gehen an Kachexie zugrunde, ohne daß der Sektionsbefund wesentliche pathologische Veränderungen erkennen ließe. Andere wieder vertragen die tägliche Injektion der gleichen wirksamen Dosis monatelang ohne Schaden.

Lebenslauf

Ich, Werner Velten, wurde am 28. November 1905 zu Löhnberg (Lahn) geboren. Vom sechsten bis zehnten Lebensjahr besuchte ich die Volksschule in Löhnberg und bezog dann das Gymnasium in Weilburg (Lahn). Hier legte ich am 18. März 1926 die Reifeprüfung ab. Vom Sommersemester 1926 an studierte ich Veterinärmedizin an der Hessischen Ludwigs-Universität zu Giessen, wo ich nach dem vierten Semester die naturwissenschaftliche Prüfung bestand. Nach weiteren fünf Semestern an derselben Universität legte ich dort am 28. Februar 1931 das Staatsexamen ab. Nach der Approbation bin ich bis Juli als Assistent bei verschiedenen Praktikern tätig gewesen. Von Juli bis Oktober 1931 war ich als Volontärtierarzt an dem Städtischen Schlachthof zu Frankfurt am Main; von dort aus kam ich im Oktober 1931 an den Städtischen Schlachthof nach Darmstadt, wo ich heute noch beschäftigt bin.